

## **NAU N O M V E U M E D I C I N S K O G F A K U L T E T A U N I V E R Z I T E T A U B E O G R A D U**

Odlukom Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu od 16.06.2014 godine odre ena je Komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod nazivom „**Krvarenje kao komplikacija le enja akutnog infarkta miokarda metodom primarne perkutane koronarne intervencije**“, kandidata **dr Dragana Matića**, lekara specijaliste interniste i magistra medicinskih nauka iz Beogada zaposlenog u Urgentnom centru – Urgentna kardiologija Klini kog centra Srbije. U Komisiju su imenovani:

- 1. Akademik Prof. dr Petar Seferović** – Klinika za kardiologiju KCS, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
- 2. Doc dr Vladan Vuković** – Klinika za kardiologiju KCS, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
- 3. Prof. dr Slobodan Obradović** , Klinika za kardiologiju, Vojnomedicinska akademija

Mentor doktorske disertacije je **Prof. dr Goran Stanković** - Klinika za kardiologiju KCS, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.

Posle detaljnog pregleda priložene dokumentacije, konsultacije sa mentorom i kandidatom, a prema kriterijumima za ocenu doktorske disertacije, članovi Komisije jednoglasno podnose Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

### **I Z V E Š T A J**

#### **A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije**

Doktorska disertacija pod nazivom „Krvarenje kao komplikacija le enja akutnog infarkta miokarda metodom primarne perkutane koronarne intervencije“ sadrži sedam poglavlja: Uvod, Cilj istraživanja, Ispitanici i primenjene metode, Rezultati, Diskusija, Zaključci i Literatura.

Disertacija je napisana na 118 strana, na kojima je prikazano 32 grafikona, 30 tabela, 1 slika i 1 shema. U posljednjem poglavlju je iznet pregled literature koja je citirana u doktorskoj disertaciji i sadrži 143 navoda.

**UVOD** se sastoji iz 10 delova. U prvom delu uvoda kandidat iznosi glavne karakteristike akutnog infarkta miokarda (AIM) i kriterijume za dijagnozu akutnog infarkta miokarda sa elevacijom segmenta ST (STAIM). U drugom delu iznete su prednosti lečenja STAIM metodom rane mehaničke reperfuzije, tzv. primarne perkutane koronarne intervencije (PKI), naspram farmakološke reperfuzije. Objasnjeno je na in izvođenja primarne PKI i navedena pratela antitrombocitna i antikoagulantna terapija koja se primenjuje u skladu sa savremenim preporukama Evropskog udruženja kardiologa (ESC) i Amerikog udruženja za srce/Amerikog koledža za kardiologiju (AHA/ACC). U trećem delu uvoda iznete su najčešće komplikacije koje se javljaju pri primeni primarne PKI. Ostali delovi uvoda su posvećeni krvarenju kao jednoj od najznačajnijih komplikacija kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromima (AKS), među koje spada i STAIM, i podvrgnutih perkutanim koronarnim intervencijama (PKI). Navodi se da je krvarenje dobilo značajnu ulogu posle objavljivanja rezultata više randomizovanih kliničkih studija koje su pokazale da ova komplikacija značajno povećava rizik za nastanak smrtnog ishoda i drugih neželjenih kardiovaskularnih događaja (engl. Main adverse cardiovascular events – MACE) koji uključuju infarkt miokarda, šlog i trombozu stenta. Prema tome, prevencija krvarenja je postala isto toliko značajna kao prevencija ishemijskih događaja. Međutim, napore da se ovo sprovede ometa nedostatak jednobraznosti u definicijama krvarenja koje se danas koriste. Najčešće se za definisanje krvarenja koriste TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) i GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries) klasifikacija, obe nastale u eri fibrinolitičke terapije i stoga nose određena ograničenja. Ostale definicije krvarenja kombinovale su obeležja iz ove dve prve definicije i dodavale nova obeležja.

Potreba za standardizovanom definicijom krvarenja okupila je predstavnike nezavisnih akademskih naučnih organizacija Evrope i Srednjenih Američkih Država, profesionalnih udruženja kardiologa, nacionalnih instituta za zdravlje, državnih agencija za hranu i lekove i farmaceutske industrije u Akademski istraživački konzorcijum za krvarenje (engl. Bleeding Academic Research Consortium – BARC) koji je posle trogodišnjeg rada doneo 2011 godine usaglašenu jedinstvenu definiciju krvarenja koja se preporučuje za korišćenje u

kardiovaskularnim kliničkim studijama i registrima za pacijente koji primaju antitromboznu terapiju.

Epidemiološki podaci o krvarenju, dobijeni putem randomizovanih kliničkih studija i registara bolesnika sa AKS i onih podvrgnutih PCI, pokazuju da uestalost hemoragijskih komplikacija značajno varira od 1% do 10%, čemu u velikoj meri doprinose razlike u klasifikaciji korišćenju za definisanje krvarenja. Izneti su podaci o postojanju povećanog rizika od krvarenja u posebnim grupama bolesnika. Potom su izneti naučni podaci o nepovoljnom uticaju krvarenja na kratkoročnu i dugoročnu prognozu kod bolesnika sa AKS. Istaknuta su savremena saznanja o prevenciji krvarenja u AKS i PKI koja se odnose na primenu adekvatne doze antitromboznih lekova, primenu ovih lekova tokom najkraćeg preporučenog vremenskog perioda, kao i izbor lekova koji u manjoj meri izazivaju krvarenje a imaju povećanu antiishemijsku efikasnost. Posebni akcenat je stavljen na prevenciju gastrointestinalnog krvarenja. Potom su izneti opšti principi lečenja krvarenja u AKS, kao i zbrinjavanje krvarenja u specifičnim situacijama.

Na kraju uvoda je istaknut značaj nove univerzalne BARC definicije krvarenja za buduće klinička istraživanja koja će ispitivati efikasnost i bezbednost novih antitrombotičnih lekova i intereventnih procedura u cilju smanjenja rizika od krvarenja i potreba da vrednost ove nove definicije krvarenja bude potvrđena kroz primenu na već postojećim podacima o krvarenju ili podacima sakupljenim od strane posebno dizajniranih budućih studija.

**CILJEVI STUDIJE** su jasno definisani i obuhvataju analizu krvarenja kod bolesnika sa STAIM lečenih metodom primarne PKI. Navedeno je šest ciljeva doktorske disertacije: 1) da se proceni uestalost intrahospitalnog krvarenja prema novoj konsenzusom donetoj univerzalnoj BARC definiciji na osnovu detaljno prospektivno sakupljenih podataka o krvarenjima; 2) odrede prediktori krvarenja među demografskim, kliničkim i proceduralnim karakteristikama bolesnika; 3) utvrdi 30-dnevni i 1-godišnji rizik od smrtnog ishoda i drugih neželjenih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja u zavisnosti od stepena krvarenja prema BARC definiciji; 4) uporede rizici od smrti i drugih neželjenih kardiovaskularnih događaja između bolesnika bez krvarenja i onih sa krvarenjem definisanim prema različitim skalama: BARC, TIMI, GUSTO; 5) Upoređi rizik od smrtnog ishoda zbog krvarenja vezanog za mesto punkcije u odnosu na krvarenje van mesta punkcije; 6) Uporede uticaji intrahospitalnog krvarenja i intrahospitalnih trombotičkih događaja na 30-dnevni i 1-godišnji mortalitet.

**ISPITANICI I PRIMENJENE METODE** U ovom poglavlju najpre je opisana ispitivana populacija od 1808 konsektivnih bolesnika sa STAIM primljenih u periodu od avgusta 2009 do januara 2011 godine u Urgentni centar i upu enih u salu za kateterizaciju srca Klinike za kardiologiju, Klin kog centra Srbije u Beogradu radi le enja metodom primarne PKI. Podaci o bolesnicima sakupljeni su prospektivno i uneti u jedinstvenu elektronsku bazu podataka. Potom su iznete definicije koriš ene u studiji za obeležja koja obuhvataju STAIM, klasifikaciju sr ane insuficijencije po Killipu, kardiogeni šok, bubrežnu insuficijenciju, anemiju i glavne neželjene kardiovaskularne i cerebrovaskularne doga aje (MACE). Detaljno je izložena nova klasifikacija krvarenja prema BARC kriterijumima i prikazana putem tabele, pored klasifikacija prema TIMI i GUSTO kriterijumima. Opisan je postupak pri izvo enju primarne PKI i navedena prate a antitrombozna terapija. Kod svih bolesnika sa STAIM upu enih na primarnu PKI pra en je ukupni mortalitet i drugi glavni kardiovaskularni i cerebrovaskularni doga aji u prvih 30 dana i u toku prve godine posle primarne PKI. Pra enje mortaliteta je ostvareno kod svih 100% bolesnika, a pra enje drugih neželjenih kardiovaskularnih doga aja kod 94% bolesnika.

**Statisti kom analizom** su obuhva eni svi pacijenti sa STAIM upu eni na primarnu PKI kojima je na injena hitna koronarna angiografija, bez obzira da li je bila ili nije bila pra ena angioplastikom. Pacijenti su grupisani prema stepenu težine krvarenja odre enog definicijom po BARC-u (tip 0+1, tip 2, tip 3a, tip 3b, tip 3c, tip 5a i tip 5b). U odnosu na tip krvarenja prema BARC klasifikaciji, analizirane su demografske, klini ke i proceduralne karakteristike pacijenata upu enih na primarnu PKI.

Koriste i metode deskriptivne statistike za opisivanje podataka, kontinuirana obeležja sa normalnom raspodelom su prikazana kao aritmeti ka sredina i standardna devijacija, a obeležja koja nisu imala normalnu raspodelu prikazana su kao medijana i odnos izme u kvartila. Kategorijska obeležja prikazana su kao apsolutna u estalost i procentualne vrednosti. Kontinuirana obeležja sa normalnom raspodelom testirana su pomo u Studentovog t testa, a kontinuirane varijable koje nisu imale normalnu raspodelu testirane su pomo u Wilcoxon-ovog testa sume rangova i Kruskal-Wallis-ovog testa. Za testiranje kategorijskih obeležja koriš en je <sup>2</sup> test.

Prediktori krvarenja definisanog kao BARC klasa 2 i BARC klasa 3 utvr eni su putem multivarijantne logisti ke regresione analize.

Posle isključenja pacijenata sa tipom 5 krvarenja po BARC-u (fatalno krvarenje), izvršena je statistička analiza u cilju procene ranog i poznog rizika od smrtnog ishoda kod pacijenata sa intrahospitalnim krvarenjem koje nije u vezi sa operacijom aorto-koronarnog premošćenja, rangiranog od tipa 2 po BARC-u do tipa 3b po BARC-u. Krvarenje tipa 3c po BARC-u (intrakranijalno) postojalo je samo kod 2 pacijenta i isključeno je iz statističke analize.

Testiranje uestalosti smrtnog ishoda i MACE-a kod bolesnika sa različitim stepenom krvarenja po BARC-u, kumulativno za 1 godinu i unutar dva odvojena vremenska intervala (unutar 30 dana i između 30 dana i 1 godine) vršeno je putem  $\chi^2$  testa za trend. Kaplan-Meierova analiza je korišćena za ilustraciju 1-godišnjeg preživljavanja pacijenata sa različitim stepenom težine krvarenja. Poređenje krivih preživljavanja vršeno je pomoću logrank testa.

Univarijantna i multivarijantna Cox-ova regresiona analiza je upotrebljena za testiranje povezanosti težine krvarenja po BARC-u i 30-dnevnog mortaliteta, mortaliteta između 30 dana i 1 godine, i 1-godišnjeg mortaliteta. Uporedili smo korigovani mortalitet i MACE pacijenata koji nisu krvarili (BARC tip 0+1) sa mortalitetom i MACE-om pacijenata koji su ispoljili različite stepene krvarenja (BARC tip 2, tip 3a i tip 3b). Mortalitet i MACE zbog krvarenja korigovani su za faktore rizika koji mogu da utiču na preživljavanje bolesnika. Prediktivna vrednost multivarijantnih modela sa i bez krvare ih komplikacija je određivana pomoću analize ROC (receiver operating characteristic) krivih. Iste varijable koje su korišćene u Cox-ovom regresionom modelu u cilju utvrđivanja povezanosti krvare ih komplikacija i ishoda su korišćene za formiranje modela korigovanih ROC krivih.

Sve statističke analize su urađene uz korišćenje programa IBM SPSS V. 19.1, STATA V. 11.2 i MedCalc V. 12.5.0.

**REZULTATI** su prikazani u 8 poglavlja, a sadrže 27 tabela, 32 grafikona i 1 shemu uz priložni tekst, koji sadržaj u potpunosti odgovara sadržaju priloga.

U poglavlju **DISKUSIJA** kandidat je na sveobuhvatan i detaljan način povezo svoje rezultate sa rezultatima drugih autora. Na osnovu toga kandidat je iznio svoje zaključke koji objašnjavaju rezultate ove doktorske disertacije i opisao sličnosti i razlike u odnosu na rezultate drugih autora koji imaju isti naučni interes. Ova disertacija je pružila značajan doprinos savremenim naučnim saznanjima zato što je prva testirala i potvrdila prognozu značajno povećanja univerzalne BARC klasifikacije krvarenja na populaciji bolesnika sa STAIM u razvoju upućenih na primarnu PKI, pruživši pri tome dokaz da sa povećanjem težine krvarenja po BARC-u

hijerarhijski raste rizik od 1-godišnjeg mortaliteta i drugih neželjenih kardiovaskularnih događaja.

U poglavlju **ZAKLJUČCI** navedeni su najznačajniji zaključci koji su potpuno u skladu sa dobijenim rezultatima i navedenim ciljevima istraživanja.

U poglavlju **LITERATURA** navedeno je 143 bibliografskih jedinica iz stranih i domaćih publikacija, uključujući i publikaciju kandidata, koje su citirane vankuverskim stilom.

## **B. Opis postignutih rezultata**

Rezultati ove doktorske disertacije su podeljeni u osam celina.

U prvom delu su prikazane osnovne demografske, kliničke i proceduralne karakteristike ukupno 1808 bolesnika sa STAIM podvrgnutih hitnoj koronarnoj angiografiji i primarnoj PKI. Posle na inijene hitne koronarografije, 1628 bolesnika (90%) je lečeno metodom primarne PKI. Ostalih 180 (10%) je lečeno medikamentnom terapijom ili hirurški (aortokoronarno premošenje). Prosečna starost bolesnika je bila 60 godina, a udeo ženskog pola je iznosio 30.2%. Najčešće prisutni faktori rizika bili su hipertenzija (59.9%) i pušenje (52.7%). Srčana insuficijencija je bila zastupljena kod 23.1%. Od ukupnog broja bolesnika sa STAIM, stent je implantiran kod 82.7%, a 7.2% bolesnika je lečeno dilatacijom koronarne arterije pomoću balona (balon-angioplastika). Metalni stent je ugrađen kod 70.1% bolesnika, a stent obložen lekom kod 15.4% od ukupnog broja ispitivane populacije bolesnika. Antagonisti glikoproteinskih IIb/IIIa receptora na trombocitima (GPI) primenjeni su kod 30.9% bolesnika. Za koronarografiju je korišćen femoralni pristup, svega u 0.7% pacijenata pristup je bio putem radialne arterije. Prednja descendenta koronarna arterija (LAD) i desna koronarna arterija (RCA) su u podjednakom procentu bile infarktne arterije.

U drugoj celini su prikazane karakteristike bolesnika prema težini krvarenja po BARC skali. Prosečna starosna dob pacijenata koji nisu krvarili ili čije krvarenje nije zahtevalo lekarski nadzor (tip 0+1 po BARC-u) bila je 60 godina. Svi ostali bolesnici sa klinički značajnim krvarenjem bili su starije životne dobi, a razlika je bila statistički značajna. Ženski pol je bio najmanje zastupljen u grupi bez krvarenja, svega sa 28.2%. Sa rastom stepena težine krvarenja po BARC-u povećavala se zastupljenost ženskog pola. Telesna težina pacijenata je statistički

značajno opadala sa porastom stepena krvarenja prema BARC skali. Što se tiče faktora rizika, hipertenzija i hiperlipoproteinemija su značajno češće bile zastupljene kod bolesnika sa svim tipovima krvarenja 2 po BARC-u u odnosu na bolesnike sa tipom 0+1 po BARC-u. Uestalost srčane insuficijencije pri prijemu, koja je procenjivana putem klasa po Killipu, rasla je sa porastom težine krvarenja prema BARC skali. Klase II-IV po Killipu bile su zastupljene kod 20% pacijenata sa tipom 0+1 po BARC-u, a kod više od polovine bolesnika sa tipom 3a i tipom 3b krvarenja po BARC-u. Kardiogeni šok pri prijemu je bio zastupljen kod 4,6% bolesnika sa tipom 0+1 krvarenja po BARC-u, a višestruko češće zastupljen kod tipova 3a i 3b krvarenja po BARC-u. Ejekciona frakcija leve komore je bila značajno niža kod težih tipova krvarenja po BARC skali u odnosu na bolesnike bez krvarenja. Bubrežna insuficijencija pri prijemu je bila češće prisutna kod svih bolesnika koji su ispoljili krvarenje 2 po BARC-u u odnosu na bolesnike koji nisu krvarili, a najčešće je bila prisutna kod najtežeg oblika krvarenja BARC tip 3b. Povećan broj leukocita na prijemu javljao se kod težih oblika krvarenja (tip 3a i tip 3b po BARC-u). Vrednost enzima kreatin kinaze (CK) u serumu, koja je marker nekroze miokarda i ukazuje na veličinu infarkta, hijerarhijski se povećavala sa porastom stepena težine krvarenja po BARC-u. Što se tiče proceduralnih karakteristika, bolesnici kod kojih je primenjena intraaortna balon-pumpa imali su teže oblike krvarenja po BARC-u (tip 3a i tip 3b). Bolesnici koji su ispoljili krvarenje češće su primali blokatore GP IIb/IIIa receptora na trombocitima, imali su veći u dužinu trajanja intervencije, češće u implantaciju stenta tokom primarne PKI kao i veći ukupnu dužinu implantiranih stentova u odnosu na bolesnike koji nisu krvarili.

U trećoj celini izneti su prediktori krvarenja procenjenog po BARC definiciji. Statistički je testirana povezanost krvarenja sa demografskim, kliničkim i proceduralnim karakteristikama bolesnika podvrgnutih primarnoj PKI, pri čemu je krvarenje posmatrano kao dihotomno obeležje: BARC tip 2 i BARC tip 3a. Bolesnici sa krvarenjem BARC tip 2 bili su značajno starije životne dobi, češće ženskog pola i niže telesne težine, češće su imali hipertenziju i hiperholesterolemiju, a ređe bili aktivni pušači. Pored toga, bolesnici koji su ispoljili krvarenje značajno češće su imali srčanu insuficijenciju i kardiogeni šok pri prijemu, nižu ejekcionu frakciju leve komore procenjenu ultrazvukom, bubrežnu insuficijenciju i povišen broj leukocita na prijemu, češće u primenu intraaortne balon pumpe i lekova iz grupe inhibitora GP IIb/IIIa receptora na trombocitima. Krvarenje je takođe bilo povezano sa dužim trajanjem procedure primarne PKI, većim brojem implantiranih stentova i većim ukupnom dužinom

stentova u koronarnim arterijama. Multivarijantna logisti ka regresiona analiza je pokazala da su nezavisni prediktori krvarenja klase 2 kao i klase 3a po BARC-u ženski pol, niža telesna težina, hipertenzija, hiperholesterolemija, sr ana insuficijencija i povišen broj leukocita pri prijemu, primena inhibitora GP IIb/IIIa na trombocitima kao i duže trajanje procedure u sali za kateterizaciju.

U etvrtoj celini je analiziran uticaj krvarenja procenjenog prema BARC skali na smrtni ishod i nastanak neželjenih kardiovaskularnih doga aja (MACE). U prvih 30 dana mortalitet kod bolesnika koji su ispoljili krvarenje tipa 2 i 3a po BARC-u statisti ki se ne razlikuje od mortaliteta bolesnika koji nisu iskusili krvarenje. Statisti ki zna ajan porast 30-dnevnog mortaliteta je postojao tek kod teškog oblika krvarenja procenjenog kao tip 3b po BARC-u i iznosio je 26.1%. U periodu izme u 30 dana i 1 godine od krvare ih doga aja, mortalitet je iznosio 5.4% kod bolesnika koji nisu krvarili, a beležio je porast po ev od blažeg stepena krvarenja tip 2 po BARC-u (17.2%) ka težem obliku tip 3a po BARC-u (22.6%). Ova razlika u visini mortaliteta je bila statisti ki zna ajna. Sa daljim porastom težine krvarenja po BARC-u rastao je mortalitet (23.5% kod tipa 3b po BARC-u), ali razlika nije bila statisti ki zna ajna. Stopa kumulativnog 1-godišnjeg mortaliteta pokazala je hijerarhijski porast sa rastom težine krvarenja po BARC-u, a razlika u mortalitetu izme u pojedinih tipova krvarenja je bila statisti ki visoko zna ajna. Mortalitet je rastao od 11.5%, koliko je iznosio kod bolesnika koji nisu ispoljili krvare e komplikacije (BARC tip 0+1), do 43.5% kod onih sa teškim oblikom krvarenja tip 3b po BARC-u. Ve i deo ukupnog mortaliteta pripadao je kardijalnom mortalitetu. Sli no mortalitetu, u estalost glavnih neželjenih kardijalnih doga aja u prvih 30 dana je bila ve a samo kod bolesnika sa teškim stepenom krvarenja, tip 3b po BARC-u, u odnosu na bolesnike koji nisu ispoljili krvarenje (39.1% prema 8.5%;  $p < 0.000$ ), a ova razlika je bila statisti ki visoko zna ajna. U periodu izme u 30 dana i 1 godine i u kumulativnom 1-godišnjem periodu postoji hijerarhijski porast u estalosti MACE-a sa rastom težine krvarenja po BARC-u, kre u i se od 17% kod bolesnika koji nisu krvarili do 60.9% kod onih sa teškim oblikom krvarenja tip 3b po BARC-u.

U petoj celini je testirana povezanost težine krvarenja po BARC-u i mortaliteta i MACE-a koriš enjem univarijantne i multivarijantne Cox-ove regresione analize. Rizik od smrtnog ishoda i MACE-a kod svakog pojedinog tipa krvarenja po BARC-u korigovan je za faktore rizika koji bi mogli dopineti nepovoljnom ishodu. Na ovaj na in je dobijen korigovan rizik od



smrtnog ishoda i MACE-a kod pojedinih tipova krvarenja (BARC tip 2, tip 3a i tip 3b) u odnosu na rizik koji imaju bolesnici koji nisu krvarili (BARC tip 0+1). U prvih 30 dana, jedini nezavisni prediktor mortaliteta je bilo krvarenje tipa 3b po BARC-u (HR 3.16, 95% CI 1.35-7.38;  $p=0.008$ ). U periodu između 30 dana i 1 godine, nezavisni prediktori smrtnog ishoda bili su krvarenje tipa 3a i 3b po BARC-u. U 1-godišnjem periodu praenja postoji hijerarhijska korelacija između stepena težine krvarenja po BARC-u i korigovanog rizika od smrtnog ishoda, pri čemu je krvarenje tipa 3b po BARC-u najjači prediktor mortaliteta. Bolesnici sa tipom 3a krvarenja po BARC-u bili su u dvostruko većem riziku (HR 1.99, 95% CI 1.16-3.40;  $p=0.012$ ), a bolesnici sa tipom 3b krvarenja bili su u više nego trostruko većem riziku (HR 3.22, 95% CI 1.67-6.20;  $p=0.0001$ ) od smrtnog ishoda tokom 1-godišnjeg perioda praenja u odnosu na bolesnike koji nisu krvarili. Pored krvarenja, nezavisni prediktori 30-dnevnog mortaliteta su bili starije životno doba i dijabetes melitus. U periodu između 30 dana i 1 godine kao i kumulativno unutar unutar 1-godišnjeg perioda praenja, pored krvarenja, nezavisni prediktori mortaliteta su bili starije životno doba, prethodni srčani infarkt i prethodni šlog. Korigovani rizik za MACE u različitim kategorijama krvarenja po BARC-u, u odnosu na rizik kod onih koji nisu krvarili (BARC 0+1) kao referentnu kategoriju, je sličan riziku za mortalitet u svim periodima praenja.

Šesta celina je analizirala uticaj krvarenje procenjenog prema TIMI i GUSTO kriterijumima na prognozu bolesnika. Rizik od smrtnog ishoda testiran je putem Cox-ove regresione analize. Unutar 30 dana samo su bolesnici sa velikim krvarenjem prema TIMI skali i oni sa velikim krvarenjem prema GUSTO skali imali značajno povećan rizik od smrtnog ishoda u odnosu na bolesnike koji nisu krvarili. Stepen rizika je bio veći kod krvarenja procenjenog prema GUSTO nego prema TIMI skali. Unutar 1-godišnjeg perioda praenja, rizik od smrtnog ishoda bio je značajno povećan kod svih kategorija krvarenja prema TIMI klasifikaciji (minimalno, malo i veliko), a prema GUSTO klasifikaciji kod kategorija sa umerenim i velikom krvarenjem. Rizik od smrtnog ishoda prema GUSTO klasifikaciji rastao je hijerarhijski sa povećanjem stepena krvarenja, slično kao kod krvarenja po BARC-u, pokazujući i nagliji porast rizika od smrti sa pogoršanjem GUSTO krvarenja u odnosu na porast rizika kod BARC krvarenja.

U sedmoj celini je vršeno poređenje krvarenja na mestu pristupa sa krvarenjima van mesta pristupa. Za testiranje povezanosti lokalizacije krvarenja i mortaliteta/MACE-a u svim tri perioda praenja bolesnika korišćena je univarijantna i multivarijantna Cox-ova regresiona

analiza. Rizik od smrtnog ishoda i MACE-a kod krvarenja na mestu pristupa i van mesta pristupa korigovan je za faktore rizika koji mogu uzicati na ishod. Multivarijantnom regresionom analizom je pokazano da bolesnici koji su krvarili na mestu pristupa (BARC tip 2 i BARC tip 3a) nisu bili u povećanom riziku od 30-dnevnog smrtnog ishoda u odnosu na bolesnike koji nisu krvarili. Nasuprot tome, rizik od smrtnog ishoda bio je značajno povećan kod bolesnika koji su krvarili van mesta pristupa. Rizik je bio veći i kod bolesnika sa krvarenjem BARC tip 3a (HR 2.63, 95% CI 1.29-5.40; p=0.008) u odnosu na bolesnike sa krvarenjem BARC tip 2 (HR 2.41, 95% CI 1.21-4.81). Što se tiče 30-dnevnog mortaliteta, ni u 1-godišnjem periodu praćenja bolesnici sa krvarenjem na mestu pristupa nisu bili u povećanom riziku od smrtnog ishoda u odnosu na bolesnike koji nisu krvarili. Za razliku od njih, bolesnici sa krvarenjem van mesta pristupa imali su značajno povećan rizik od smrtnog ishoda, koji je bio skoro trostruko povećan kod bolesnika sa krvarenjem BARC tip 2 (HR 2.93, 95% CI 1.78-4.79; p <0.001), a više od trostruko povećan kod bolesnika sa krvarenjem BARC tip 3a (HR 3.26, 95% CI 1.98-5.38; p <0.001). Ni u jednom periodu posmatranja bolesnici sa krvarenjem na mestu pristupa nisu imali povećan rizik od nastanka MACE-a u odnosu na bolesnike koji nisu krvarili. Nasuprot tome, bolesnici sa krvarenjem van mesta pristupa imali su skoro trostruko veći rizik za MACE u sva tri posmatrana perioda u odnosu na bolesnike koji nisu krvarili. U skladu s rizikom su bili bolesnici sa krvarenjem BARC tip 2 i bolesnici sa krvarenjem BARC tip 3a.

U osmoj celini je vršeno poređenje smrtnosti od krvarenja sa smrtnošću od trombotskih komplikacija. Izolovane intrahospitalne trombotske komplikacije (pretežno rana tromboza stenta) javile su se kod 1.6% bolesnika, izolovane hemoragijske komplikacije kod 5.8%, a udružene trombotske i hemoragijske komplikacije kod 0.6% bolesnika. Povezanost trombotskih i krvarenja komplikacija sa mortalitetom u sva tri perioda praćenja bolesnika testirana je pomoću univarijantne i multivarijantne Cox-ove regresione analize. Multivarijantna regresiona analiza je pokazala da kako trombotske, tako i hemoragijske komplikacije (krvarenje BARC tip 2) i udružene trombotske i hemoragijske komplikacije nisu bile nezavisni prediktori mortaliteta u 30-dnevnom periodu praćenja. Iako udružene trombotske i hemoragijske komplikacije nisu bile nezavisni prediktor 30-dnevnog mortaliteta, korigovani rizik po smrtni ishod sa ovim komplikacijama je bio blizu granice značajnosti (HR 3.44, 95% CI 0.94-12.57; p=0.062). Izolovane trombotske komplikacije nisu bile prediktor ni 1-godišnjeg mortaliteta niti mortaliteta u periodu između 30 dana i 1 godine. Nasuprot tome, hemoragijske komplikacije su bile

nezavisni prediktor mortaliteta u periodu izme u 30 dana i 1 godine (HR 2.75, 95% CI 1.54-4.90; p=0.001) kao i u jednogodišnjem periodu pra enja (HR 1.95, 95% CI 1.25-3.03; p=0.003). Najja i nezavisni prediktor mortaliteta bile su udružene trombotske i hemoragijske komplikacije. Bolesnici sa ovim udruženim komplikacijama imali su 7 puta ve i rizik od smrtnog ishoda u periodu izme u 30 dana i 1 godine i 5 puta ve i rizik u 1-godišnjem periodu pra enja u odnosu na bolesnike koji nisu imali ove komplikacije.

### **C. Uporedna analiza rezultata kandidata sa rezultatima iz literature**

Rezultati doktorske disertacije su pokazali da u estalost krvarenja tipa 2 po BARC skali iznosi 6.4%. Populacija od 1808 bolesnika sa STAIM podvrgnutih urgentnoj koronarografiji i primarnoj PKI u doktorskoj disertaciji sli na je subpopulaciji od 1800 bolesnika sa STAIM u studiji HORIZONS-AMI randomizovanoj da primi heparin plus GPI. U estalost velikog krvarenja u ovoj subpopulaciji bila je ve a nego u populaciji analiziranoj u disertaciji i iznosila je 8.3% prema ACUITY kriterijumu. Manja u estalost krvarenja tipa 2 po BARC-u u disertaciji (obuhvata i lakše krvarenje od ACUITY), koja je uklju ivala konsektivne bolesnike sa STAIM koji imaju težu klini ku sliku, sa eš im prisustvom sr ane insuficijencije, kardiogenog šoka i više komorbiditeta u odnosu na studiju HORIZONS-AMI, objašnjena je re om upotrebom antitromboznih lekova iz grupe GPI u ovoj studiji (30%) u odnosu na studiju HORIZONS-AMI (97.7%).

Rezultati doktorske disertacije su pokazali da težina krvarenja definisana prema BARC klasifikaciji hijerarhijski koreliše sa 1-godišnjim mortalitetom i MACE-om kod bolesnika sa STAIM primljenih u bolnicu radi primarne PKI. Porast 1-godišnjeg mortaliteta od 11.5% kod BARC tip 0+1 do visokog procenta od 43.5% kod teškog krvarenja (BARC tip 3b) je jasan primer tesne povezanosti izme u hijerarhijskog stepenovanja težine krvarenja i rizika od smrtnog ishoda. Cox-ova regresion analiza je pokazala da su klase krvarenja 3a i 3b po BARC-u nezavisni prediktori 1-godišnjeg mortaliteta/MACE-a, a da su bolesnici sa krvarenjem tipa 3b u najve em riziku od 1-godišnjeg mortaliteta i MACE-a. Postojanje ovako dobre saglasnosti izme u stepena krvarenja i mortaliteta/MACE-a u ovoj studiji se objašnjava time što definicija krvarenja po BARC-u sadrži uravnoteženu kombinaciju laboratorijskih i klini kih obeležja

krvarenja. Tokom prvih 30 dana nezavisan prediktor mortaliteta/MACE-a bilo je krvarenje tip 3b po BARC-u.

Rezultati ove disertacije su u skladu sa podacima iz drugih studija koji ukazuju da bolesnici sa težim oblikom krvarenja imaju lošiju prognozu. Međutim, izveštavanje o krvarenjima im događajima se isto razlikuje od studije do studije što je u značajnoj meri uslovljeno upotrebom različitih kriterijuma za definisanje težine krvarenja. U studiji koju su objavili Rao i saradnici pokazano je da upotreba različitih definicija krvarenja u istoj populaciji bolesnika sa NSTEMI-AKS može da dovede do značajnih razlika u izveštavanju o krvarenjima im događajima. U cilju prevazilaženja razlika između brojnih klasifikacija krvarenja, nedavno je konsenzusom doneta jedinstvena BARC klasifikacija krvarenja i preporuka za korišćenje u kliničkim studijama i registrima bolesnika koji primaju antitromboznu terapiju. U literaturi nema podataka o primeni BARC skale krvarenja kod bolesnika sa STAMLe enih metodom primarne PKI. Do sada je jedino Ndrepepa primenio u praksi novu univerzalnu BARC klasifikaciju krvarenja (korišćenju kao dihotomno obeležje: BARC tip 2 i BARC tip 3) objavivši nedavno sa saradnicima studiju koja je ispitivala odnos između krvarenja im događaja definisanih prema BARC kriterijumima i 1-godišnjeg mortaliteta među bolesnicima sa različitim oblicima koronarne bolesti podvrgnutih PKI, osim kod bolesnika sa STAMLe. Autori su zaključili da je krvarenje po BARC definiciji povezano sa mortalitetom slično kao krvarenje definisano prema TIMI i REPLACE-2 kriterijumima.

Rezultati ispitivanja faktora rizika u ovoj studiji su pokazali da su nezavisni prediktori krvarenja tipa 2 po BARC-u i tipa 3a po BARC-u ženski pol, niža telesna težina, hipertenzija, hiperholesterolemija, srčana insuficijencija i povišen broj leukocita pri prijemu, primena GPI, kao i duže trajanje procedure u sali za kateterizaciju. Do sada je na injeno nekoliko bodovnih sistema (engl. scoring systems) za predviđanje velikog krvarenja kod bolesnika le enih metodom PKI. Kod bolesnika podvrgnutih elektivnoj PKI u studiji STEEPLE (Safety and Efficacy of Enoxaparin in PCI Patient, an International Randomized Evaluation) bilo je samo 3 prediktora velikog krvarenja koja su uključivala ženski pol, upotrebu nefrakcionisanog heparina naspram enoksaparina i upotrebu GPI naspram izostanka GPI. Među bolesnicima sa STAMLe uključujući enih u registar CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines), faktori nezavisno udruženi sa velikim intrahospitalnim krvarenjem uključivali su hematokrit na prijemu,

klirens kreatinina, sr anu frekvenciju i sistolni krvni pritisak na prijemu, ženski pol, znake zastojne sr ane insuficijencije na prijemu, prethodno vaskularno oboljenje i dijabetes melitus. Nedavno su Mehran i sar. na inili novi skor za predikciju rizika od krvarenja, nazvan „integer risk scor“, na osnovu analize podataka iz dve od najve ih savremenih randomizovanih studija bolesnika sa NSTAIM (studija ACUITY) i STAIM (studija HORIZONS-AMI) podvrgnutih invazivnom na inu le enja. Prema ovim autorima nezavisni prediktori velikog krvarenja unutar 30 dana su: ženski pol, odmaklo životno doba, pove anje kreatinina u serumu i broja leukocita u perifernoj krvi, anemija na prijemu, STAIM pri prijemu i pove anje biomarkera u krvi (NSTAIM) kao i antitrombozna terapija (heparin+GPI u pore enju sa monoterapijom bivalirudina).

Rezultati ove disertacije su pokazali da se izvor krvarenja kod bolesnika le enih primarnom PCI esto nalazio van mesta punkcije, no kod ve eg broja bolesnika (57.4%) sa krvarenjam BARC tip 2 jedini izvor krvarenja je bio na mestu punkcije. Krvarenje van mesta punkcije bilo je udruženo sa zna ajno pove anim rizikom od smrtnog ishoda u sva tri vremenska perioda pra enja. Korigovani rizik od smrtnog ishoda je bio 2.5 puta ve i u prvih 30 dana, 3 puta ve i u toku 1 godine, a ak 4 puta ve i u periodu od 30 dana do 1 godine kod bolesnika sa krvarenjem van mesta punkcije tipa 3a po BARC-u. Sli no kao kod rizika za smrtnost, i rizik za nastanak MACE-a je bio skoro trostruko ve i kod bolesnika sa krvarenjem van mesta pristupa u odnosu na bolesnike bez ispoljenog krvarenja. Nasuprot tome, bolesnici sa krvarenjem BARC tip 2 i BARC tip 3a koji su krvarili isklju ivo na mestu punkcije nisu imali pove an rizik od 30-dnevnog i 1-godišnjeg mortaliteta/MACE-a. Pruženo je mogu e objašnjenje ove razlike u mortalitetu koje leži u injenici da je krvarenje na mestu punkcije kompresibilno, lakše ga je na vreme uo iti i adekvatno intervenisati, dok je krvarenje van mesta punkcije naj eš e gastrointestinalno, kasnije se dijagnostikuje i teže kontroliše. Doyle i sar. su analizirali veliko femoralno krvarenje kod 17901 bolesnika podvrgnutih transfemoralnoj PKI u periodu od 1994 do 2005 na Mayo klinici u Ro esteru, SAD. Femoralno krvarenje je bilo zna ajan nezavisni prediktor 30-dnevnog mortaliteta, ali uticaj na mortalitet posle 30 dana nije bio statisti ki zna ajan. Mehran i sar. su analizom podataka iz studija ACUITY i HORIZONS-AMI na 17431 bolesnika sa AKS pokazali da veliki hematomi, koji su se javili kod 0.8% bolesnika, nisu bili zna ajan nezavisni faktor 1-godišnjeg mortaliteta. Nedavno sprovedena analiza Verheugt-a i sar. na podacima bolesnika iz 3 objedinjene studije (REPLACE-2, ACUITY i HORIZONS-AMI)

pokazala je dvostruko veći rizik od mortaliteta kod bolesnika sa krvarenjem van mesta punkcije u odnosu na krvarenje na mestu punkcije, što je takođe u skladu sa podacima dobijenim u ovoj disertaciji.

Intrahospitalne trombotske komplikacije u ovoj studiji desile su se kod 2.2% bolesnika upu enih na primarnu PKI. Među bolesnicima kojima je implantiran stent, rana intrahospitalna tromboza stenta nastala je kod 2.34% (kod 0.67% akutna a kod 1.67% subakutna tromboza stenta). Mortalitet u 1-godišnjem periodu kod trombotskih komplikacija bio je značajno niži nego kod hemoragijskih komplikacija (17.2% prema 29.8% za BARC tip 2). Za razliku od krvarenja koje je nezavisni prediktor 1-godišnjeg mortaliteta, izolovane rane trombotske komplikacije, koje su se uglavnom odnosile na trombozu stenta, nisu bile nezavisni prediktor mortaliteta. Objasnjeno je da se rana tromboza stenta, kao najčešća rana trombotska komplikacija posle primarne PKI, može uspešno lečiti ponovnom hitnom PKI i da stoga predstavlja značajno manji rizik za jednogodišnje preživljavanje od intrahospitalnog krvarenja. Najlošiju prognozu imali su bolesnici sa udruženim trombotskim i hemoragijskim komplikacijama, kod kojih je rizik od 1-godišnjeg mortaliteta bio 5 puta veći u odnosu na bolesnike bez ovih komplikacija. Heestermans i sar. su publikovali podatke iz Holandske registarske studije o trombozi stenta iz koje se vidi da se dokazana rana tromboza stenta posle primarne PKI desila kod 3.5% bolesnika (1.7% akutna i 1.8% subakutna). Mortalitet tokom 1-godišnjeg perioda praćenja je bio značajno niži kod akutne nego kod subakutne tromboze stenta (8.3% prema 13.2%), što je objašnjeno brže sprovedenom reintervencijom kod bolesnika sa akutnom nego subakutnom trombozom.

#### **D. Objavljeni i saopšteni rezultati koji čine deo teze**

##### **Objavljeni radovi**

1. Matic DM, Milasinovic DG, Asanin MR, Mrdovic IB, Marinkovic JM, Kocev NI, Marjanovic MM, Antonijevic NM, Vukcevic VD, Savic LZ, Zivkovic MN, Mehmedbegovic ZH, Dedovic VM, Stankovic GR. Prognostic implications of bleeding measured by Bleeding Academic Research Consortium (BARC) categorisation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2014; 100(2): 146-52.

2. Matic DM, Asanin MR, Stankovic SDj, Mrdovi IB, Marinkovic JM, Kocev NI, Antonijevic NM, Marjanovic MM, Nestic ZI, Prostran MS, Stankovic GR. Incidence, predictors and prognostic implications of bleeding complicating primary percutaneous coronary intervention. *Vojnosanit Pregl.* u štampi.

### **Saopštenja i rezimei u stranim i doma im asopisima**

1. Matic D, Milasinovic D, Asanin M, Stankovic S, Mrdovic I, Antonijevic N, Marjanovic M, Janicijevic A, Vukcevic V, Stankovic G. Hemorrhagic versus thrombotic complications in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *European Heart Journal.* 2014; 35(Abstract Supplement): 130.

2. Matic D, Milasinovic D, Mehmedbegovic Z, Janicijevic A, Zivkovic M, Dedovic V, Marjanovic M, Asanin M, Vukcevic V, Stankovic G. Prognostic implications of baseline thrombocytopenia in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *European Heart Journal.* 2014; 35(Abstract Supplement): 304.

3. Matic D, Milasinovic D, Asanin M, Stankovic S, Mrdovic I, Antonijevic N, Marjanovic M, Zivkovic I, Vukcevic V, Stankovic G. Impact of access and nonaccess site bleeding measured by Bleeding Academic Research Consortium (BARC) criteria on long-term outcome in patients treated with primary percutaneous coronary intervention. *European Heart Journal.* 2013; 34(Abstract Supplement): 218.

4. Dobras J, Matic D, Milasinovic D, Zivkovic M, Mehmedbegovic Z, Dedovic V, Dobric M, Tesic M, Vukcevic V, Stankovic G. Risk stratification for two-year mortality after primary percutaneous coronary intervention according to BARC bleeding classification. *European Heart Journal.* 2013; 34(Abstract Supplement): 235-236.

5. Matic D, Milasinovic D, Asanin M, Mrdovic I, Antonijevic N, Marinkovic J, Kocev N, Vukcevic V, Dobric M, Stankovic G. Prognostic implications of bleeding measured by Bleeding Academic Research Consortium (BARC) categorization in patients treated with primary percutaneous coronary intervention. *European Heart Journal.* 2012; 33 (Abstract Supplement): 208-209.

6. Milasinovic D, Matic D, Zivkovic M, Dobric M, Mehmedbegovic Z, Dedovic V, Tesic M, Kovacevic V, Vukcevic V, Stankovic G. Comparison of BARC and GUSTO bleeding

classifications as predictors of one-year mortality after primary PCI in the real-world population. *European Heart Journal*. 2012; 33(Abtract Supplement): 462-463.

7. Matic D, Stankovic G, Antonijevic N, Asanin M, Mrdovic I, Kocev N, Marinkovic J, Dobric M, Vasiljevic Z, Ostojic M. Prognostic implications of bleeding complicating STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *European Heart Journal* 2011; 32(Abtract Supplement): 394.

8. Matic D, Mrdovic I, Stankovic G, Asanin M, Antonijevic N, Rajic D, Srdic M, Ivosevic T, Brdar N, Vasiljevic Z. Incidence, predictors and prognostic implications of bleeding complicating contemporary primary percutaneous coronary interventions. *European Heart Journal*. 2010; 31 (Abstract Supplement): 5.

9. Milašinovi D, Mati D, Stankovi G, Vuk evi V, Nedeljkovi M, Stojkovi S, Beleslin B, Orli D, Aran elovi A, Tomaševi M, Diki M, Kostić J, Aleksandri S, Risti A, Simi D, Simeunovi D, Dobri M, Mehmedbegovi Z, Dedovi V, Živkovi M, Teši M, Kova evi V, Ostoji M. Uticaj krvarenja na stopu mortaliteta nakon primarneperkutane koronarne intervencije kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta. 2011; *Srce i krvni sudovi*; 30(2): 113.

#### **E. ZAKLJU AK** (obrazloženje nau nog doprinosa disertacije)

Ova doktorska disertacija je pružila zna ajan doprinos savremenim nau nim saznanjima time što je prva testirala novu univerzalnu BARC klasifikaciju krvarenja na populaciji bolesnika sa STAIM le enih primarnom PKI i potvrdila njen prognozni zna aj, dokazavši da sa pove anjem težine krvarenja po BARC-u hijerarhijski raste rizik od 1-godišnjeg mortaliteta i neželjenih kardiovaskularnih doga aja. Krvarenje tipa 3a i 3b po BARC-u su nezavisni prediktori 1-godišnjeg mortaliteta/MACE-a, a bolesnici sa krvarenjem tipa 3b su u najve em riziku od smrtnog ishoda/MACE-a. Pored toga, pokazano je da je rizik od smrtnog ishoda zna ajno ve i kod krvarenja van mesta punkcije u odnosu na krvarenje na mestu punkcije. Tako e je pružen dokaz da je rizik od smrtnog ishoda zna ajno ve i kod intrahospitalnog krvarenja u odnosu na intrahospitalne trombotske doga aje posle primarne PKI, o emu ima malo podataka u literaturi.



Postojanje suštinskih razlika među mnogobrojnim definicijama krvarenja značajno je otežavalo poređenje rezultata kliničkih studija koje su ispitivale rizik od krvarenja pri primeni novih antitromboznih lekova. Nova BARC definicija krvarenja se razlikuje od prethodnih po tome što pruža uravnoteženu kombinaciju laboratorijskih i kliničkih obeležja za procenu težine krvarenja. Pošto se od nove jedinstvene BARC definicije krvarenja očekuje da bude široko prihvaćena u kliničkim studijama i svakodnevnoj kliničkoj praksi, tim naučnika koji je uestvovao u njenom donošenju pozvao je naučnu i stručnu javnost da primeni ovu definiciju na već postojeće podatke o krvarenju kako bi se potvrdila njena vrednost. Do sada je jedino Ndrepepa primenio u praksi novu BARC klasifikaciju objavivši nedavno sa saradnicima studiju koja je ispitala odnos između krvarenja definisanih prema BARC kriterijumima i 1-godišnjeg mortaliteta u 6 randomizovanih ISAR (Intracoronary stenting and Antithrombotic Regimen) kliničkih studija bolesnika sa različitim oblicima koronarne bolesti lečenih metodom PKI, od stabilne angine pektoris do AKS bez ST elevacije, izuzev bolesnika sa STAIM. U literaturi nema podataka o primeni BARC skale krvarenja kod bolesnika sa STAIM lečenih metodom primarne PKI, koji primaju veću i brojniju dozu antitrombotičnih i antikoagulantnih lekova i zbog toga su u većem riziku od krvarenja u poređenju sa bolesnicima koji imaju druge oblike koronarne bolesti. Takođe je nedostajala provera svake od klasa krvarenja po BARC-u u predikciji mortaliteta i drugih neželjenih kardiovaskularnih događaja. Ova studija je među prvima ispitala uticaj krvarenja procenjenog prema novoj BARC klasifikaciji na prognozu neselektovane populacije bolesnika sa STAIM podvrgnutih hitnoj koronarnoj angiografiji i lečenih metodom primarne PCI i ohrabrila lekare da prihvate ovu definiciju u budućim studijama i registrima kao univerzalnu definiciju krvarenja. Rezultati koji su deo ove doktorske disertacije objavljeni su oktobra 2013 god. u Evropskom kardiološkom časopisu HEART.

## F. PREDLOG KOMISIJE ZA OCENU ZAVRŠENE DOKTORSKE DISERTACIJE

Doktorska disertacija pod nazivom „**Krvarenje kao komplikacija le enja akutnog infarkta miokarda metodom primarne perkutane koronarne intrvencije**“ kandidata dr Dragana Mati a po svom sadržaju i formi, dobro napisanom uvodnom delu, jasno postavljenim istraživa kim ciljevima, dobro osmišljenoj metodologiji, precizno iznetim rezultatima studije, razložnoj diskusiji i dobro formulisanim zaklju cima ispunjava sve kriterijume dobro napisanog nau nog rada pa Komisija sa zadovoljstvom predlaže Nau nom ve u Medicinskog fakulteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju pod nazivom „Krvarenje kao komplikacija le enja akutnog infarkta miokarda metodom primarne perkutane koronarne intervencije“ kandidata dr Dragana Mati a i odobri javnu odbranu.

### Mentor

---

Prof. dr Goran Stankovi

### lanovi Komisije

---

Akademik Prof. dr Petar Seferovi

---

Doc. dr Vladan Vuk evi

---

Prof. dr Slobodan Obradovi

Beograd, 09 septembar 2014 godine